

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06128120 A**

(43) Date of publication of application: **10 . 05 . 94**

(51) Int. Cl

**A61K 7/00
A61K 7/48
A61K 47/06
A61K 47/08
A61K 47/10**

(21) Application number: **04301884**

(71) Applicant: **KANEBO LTD**

(22) Date of filing: **13 . 10 . 92**

(72) Inventor: **OTA MASAKATSU
IKEMOTO TAKESHI**

**(54) DERMAL MEDICINE COMPOSITION FOR
EXTERNAL USE**

CONSTITUTION: A dermal medicine composition for external use, prepared by blending one or more kinds of bioactive substances with a sesquiterpene and a water-soluble polyvalent alcohol.

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a dermal medicine for external use, excellent in dermal absorption of a bioactive substance.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-128120

(43)公開日 平成6年(1994)5月10日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 7/00	C	7252-4C		
7/48		9051-4C		
47/06	J	7433-4C		
47/08	J	7433-4C		
47/10	J	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全6頁)

(21)出願番号 特願平4-301884

(22)出願日 平成4年(1992)10月13日

(71)出願人 000000952
鐘紡株式会社
東京都墨田区墨田五丁目17番4号
(72)発明者 大田 昌勝
神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘紡株式会社化粧品研究所内
(72)発明者 池本 育
神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘紡株式会社化粧品研究所内

(54)【発明の名称】 皮膚外用組成物

(57)【要約】

【目的】 本発明は、生理活性物質の皮膚吸収性に優れた皮膚外用組成物を提供することを目的とする。

【構成】 少なくとも一種の生理活性物質とセスキテルペン類と水溶性多価アルコールとを配合してなる皮膚外用組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】少なくとも一種の生理活性物質とセスキテルペン類と水溶性多価アルコールとを配合してなる皮膚外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生理活性物質の皮膚吸収性に優れた新規な皮膚外用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】近年、生理活性物質の投与経路として経皮投与が注目されている。これは、静脈内投与や経口投与が痛みを伴ったり、消化管障害を引き起したり、血中濃度を維持するのに一日に何度も投与する必要が有ったり、また肝臓で初回通過効果により代謝されてしまう等の問題点があるのに対し、経皮投与ではこれらの問題点が回避されるためである。

【0003】皮膚は、紫外線や温度変化等の環境因子及び外部化学物質の侵入に抗する優れたバリヤーの性質を持つ。外部化学物質に対する浸透抵抗性は表皮の外層即ち角質層が最も強く、その下層部は比較的抵抗性が低い。従って、生理活性物質を経皮投与する場合、角質層を透過させることが最も重要になる。

【0004】そこで、角質層の透過性を高める目的で、レシチン、オレイン酸、界面活性剤、AZON、モノテルペン類等の経皮吸収促進剤が検討されている。これらの経皮吸収促進剤の中で、モノテルペン類は水溶性及び油溶性物質の何れをも透過させやすくする、作用が一過性で投与を中止すれば角質層のバリヤー能がすぐに復帰する等の利点があることから有用である。

【0005】モノテルペン類の中でも構造上水酸基、カルボキシル基を有さない炭化水素系モノテルペンが最も有用であることが報告されている (Drug Design and Delivery, 4巻, 313頁, 1989年)。しかし、炭化水素系モノテルペン類は揮発性が高いため、バップ剤等の閉塞投与型の剤形では有効であるが、クリーム、軟膏、液剤など開放系で皮膚塗布する製剤に適用した場合、十分な効果を示さない。

【0006】また、特開平3-65323号公報には、炭素数が7~20で、且つ融点が40℃以下の脂肪族アルコール、モノテルペン系アルコール、セスキテルペン系アルコールから選ばれた少なくとも一種のアルコール成分、及びジメチルスルホキシドを必須成分とする外用製剤用基剤および外用製剤が提案され、更に、特開平3-63233号公報には、含有する薬物成分を経皮から吸収させる外用剤において薬物成分の経皮吸収を促進すべくテルペン類 ($C_n H_{2n}$)_n の分子式を有するとともに分子骨格中に酸素原子を含まない経皮吸収促進物質が提案されている。

【0007】前者のうちセスキテルペンアルコール類と

ジメチルスルホキシドとの組み合わせは、開放系で用いた場合にも若干の促進効果を発現するが、ジメチルスルホキシドに起因する皮膚刺激が問題となる。

【0008】後者の発明は、モノテルペン類およびセスキテルペン類を用いる場合、前述の論文と同様に閉鎖系では効果を有するが、開放系では殆ど効果がない。また、ジテルペン以上の化合物は揮発性はそれほど顕著ではないが、経皮吸収促進効果がない。

【0009】係る状況に鑑み鋭意検討した結果、経皮吸収促進効果を有し、比較的揮発性の少ないセスキテルペンと水溶性多価アルコールを組み合わせることにより、開放系でも顕著な経皮吸収促進効果が得られることを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、少なくとも一種の生理活性物質とセスキテルペン類と水溶性多価アルコールとを配合してなる皮膚外用組成物である。

【0011】以下、本発明の構成の詳細について説明する。本発明に用いられる生理活性物質は、皮膚適用薬及び全身作用薬に大別され、その配合量は各々局所効果及び全身効果が発現される量が使用される。

【0012】本発明は、種々の生理活性物質の皮膚透過速度を増大させるための組成物を与える物であり、本発明の組成物を利用することにより、皮膚下部組織に吸収される皮膚適用薬の量及び全身血流中に移行する全身作用薬の量が増大する。

【0013】以下本発明に用いられる生理活性物質の例を挙げるが、本発明はそれらに限定される物ではない。

抗菌剤、抗真菌剤、にきび治療剤または抗ウイルス剤としてリンコマイシン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ペニシリソG、セファレキシン、クロロヘキシジン、ストレプトマイシン、アンホテリシンB等が挙げられる。

【0014】代謝拮抗物質として、5-フルオロウラシル、6メルカブトプリン、メトレキセート等が挙げられる。抗炎症剤としてステロイド系の酢酸コルチゾン、吉草酸ベタメサゾン、ハイドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネット等が、非ステロイド系のインドメタシン、イブプロフェン、メフェナム酸、グリチルリチン酸ナトリウム、グリチルレチン酸カリウム等が挙げられる。

【0015】局所麻酔剤としてジブカイン、プロカイン、リドカイン等が挙げられる。ホルモンおよびその誘導体として、エストラジオール、テストステロン、エチニルエストラジオール、プログステロン等が挙げられる。

【0016】その他の皮膚適用剤としてハイドロキノン、アルブチン、アスコルビン酸、アスコルビン酸リシン酸エステルマグネシウム塩、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、γ-アミノ酪酸、トコフェロール、ニ

コチニ酸トコフェロール、酢酸トコフェロール等が挙げられる。

【0017】本発明に用いられるセスキテルペン類としては、ビサボレン、ジンギベレン、イソビサボレン、クルクメン、エレメン、ベルガモテン、カジネン、サンブレン、カラメネン、シペレン、カリオフィレン等の炭化水素、ビサボロール、ファルネソール、ネロリドール、ランセオール、サンタロール、イソプレゴール、ノボル等のアルコール、メチルイオノン、エチルイオノン、イロン、バレラノン、パチュリオン等のケトン類、サンタル酸メチル、サンタル酸エチル、ヒノキ酸メチル、ヒノキ酸エチル等のエステル類が挙げられる。

【0018】その配合量は、最終組成物の重量を基準に、0.01%~20%が好ましい。0.01%未満では促進効果が顕著でない。また、20%を超えて配合しても配合量に見合った効果が期待できず、また、製剤化が困難になる。

【0019】本発明に用いられる水溶性多価アルコールとしては、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ヘキサグリセリン、ポリグリセリン、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0020】その配合量は、最終組成物の重量を基準に、1.0%~70%が好ましい。1.0%未満では促進効果が顕著でなく、70%を超えて配合しても配合量*

*に見合った効果が期待できない。

【0021】本発明が適用される製剤としては、軟膏、クリーム、リニメント剤、酒精剤、エアゾール剤、乳液、ローション、パック等が挙げられる。

【0022】本発明の皮膚外用組成物には、必須構成成分の他に、上記製剤を形成するため、本発明の効果を損なわない範囲で、該製剤に応じた基剤を配合することができる。

【0023】

10 【実施例】以下実施例により本発明を更に詳細に説明する。尚、以下における%表示は、特に指定しない限り、重量%を示す。

【0024】実施例中の経皮吸収性試験は以下の通りである。フランツ型拡散セルにヘアレスラットの腹部皮膚を装着し、上側のセル（開放系）に皮膚外用組成物（10mg/cm²）を、下側のセルに生理食塩水（生理活性物質が油溶性の場合は0.1%ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート含有、生理食塩水）（17.5ml）をいれ、経時的に下側のセルから生理食塩水をサンプリングし、下側のセルに移行した生理活性物質の濃度を定量し、上側セルからの移行率（%）を求めた。

【0025】実施例1（ローション）

【0026】

【表1】

(組成)	(%)
エタノール	50.0
インドメタシン	0.5
ビサボレン	1.0
プロピレングリコール	5.0
水	43.5

【0027】上記組成の通り、本発明のローションを常法に従って調製し、経皮吸収性試験を実施した。

【0028】比較例1（ローション）

※【0029】

【表2】

※

(組成)	(%)
エタノール	50.0
インドメタシン	0.5
ビサボレン	1.0
水	48.5

【0030】上記組成の通り、比較用のローションを常法に従って調製し、経皮吸収性試験を実施した。

【0031】比較例2（ローション）

★【0032】

【表3】

★

(組成)	(%)
エタノール	50.0
インドメタシン	0.5
プロピレングリコール	5.0
水	49.5

【0033】上記組成の通り、比較用のローションを常法に従って調製し、経皮吸収性試験を実施した。 * 【0034】

*10 【表4】

試料	経時的移行率 (%)				
	2時間後	4時間後	6時間後	8時間後	24時間後
実施例1	0.52	3.24	8.20	14.31	36.42
比較例1	0.15	0.74	1.36	2.34	12.08
比較例2	0	0	0.02	0.08	1.01

【0035】表4の結果より明かな如く、本発明の実施例1は吸收促進剤としてビサボレンのみを配合した比較例1及び吸收促進剤を配合しない比較例2に比べ各時間とも著しく移行率が高くなっていることが判る。 ※

※ 【0036】実施例2(クリーム)
【0037】
【表5】

(組成)	(%)
流動パラフィン	20.0
ワセリン	3.0
モノグリ	2.0
セタノール	2.5
ビサボロール	1.0
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	2.0
グリセリン	5.0
5-FU	1.0
セチル硫酸ナトリウム	1.0
水	62.5

【0038】上記組成の通り本発明のクリームを常法により作成し、上記経皮吸収性試験を実施した。

★ 【0040】

【表6】

【0039】比較例3(クリーム)

★40

(組成)	(%)
流動パラフィン	20.0
ワセリン	3.0
モノグリ	2.0
セタノール	2.5
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	2.0
5-FU	1.0
セチル硫酸ナトリウム	1.0
水	68.5

【0041】上記組成の通り比較用のクリームを常法により作成し、上記経皮吸収性試験を実施した。 * 【0042】

* 【表7】

試料	経時的移行率(%)				
	2時間後	4時間後	6時間後	8時間後	24時間後
実施例2	0.82	5.12	10.20	18.32	40.56
比較例2	0.05	0.12	0.21	0.62	3.21

表7の結果より明かな如く、本発明の実施例2は吸収促進剤を配合しない比較例3に比べ各時間とも著しく移行率が高くなっていることが判る。

【0043】実施例3

ハイドロコルチゾン0.03gをベルガモテン1.97gに分散溶解し、更に、グリセリン1.0gに分散しハ※

※イドロコルチゾンの1%溶液を調製した。この溶液100mgと市販のハイドロコルチゾン製剤（ハイドロコルチゾン含有量1%）について上記経皮吸収性試験を実施した。その結果を表8に示す。

【0044】

【表8】

試料	24時間後のハイドロコルチゾンの移行率(%)
ベルガモテン溶液	35.0
市販のクリーム	1.6

【0045】実施例4（親水軟膏）

【0046】

★【表9】

★

(組成)	(%)
ポリオキシエチレン水添硬化ヒマシ油	2. 0
モノグリ	10. 0
流動パラフィン	10. 0
ワセリン	5. 0
セタノール	6. 0
バラベン	0. 1
プロピレングリコール	10. 0
カリオフィレン	3. 0
テトラサイクリン	0. 5
水	53. 4

【0047】上記組成の通り本発明のテトラサイクリン含有親水軟膏を調製し、上記の経皮吸収性試験を実施した結果、既存のカリオフィレンを配合しないで同様に調製した物と比較し著しく皮膚吸収性に優れていた。

* 【0048】実施例5（化粧水）

【0049】

【表10】

(組成)	(%)
エタノール	10. 0
ポリオキシエチレンソルビタンラウレート	2. 0
香料	0. 05
イロン	0. 05
ニコチン酸トコフェロール	0. 01
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 2
グリセリン	5. 0
1, 3-ブチレングリコール	3. 0
リン酸2水素カリウム	0. 08
リン酸水素ナトリウム	0. 01
バラベン	0. 1
水	79. 6

【0050】上記組成の通り常法に従い本発明の化粧水を調製し、上記経皮吸収試験を実施した結果、ニコチン酸トコフェロール及びグリチルリチン酸ジカリウムの皮膚吸収性は、イロンを配合せずに調製した化粧水に比較し著しく向上していた。

* 【0051】

【発明の効果】以上記載の如く、本発明の皮膚外用組成物が広範囲の生理活性物質の皮膚吸収性を向上させることは明かである。

※